



(19) RU (11) 2 192 882 (13) С1
(51) МПК⁷ А 61 К 38/22, 39/00

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 2001110347/14, 18.04.2001
(24) Дата начала действия патента: 18.04.2001
(46) Дата публикации: 20.11.2002
(56) Ссылки: Регистр лекарственных средств
России, издание 7, 2000 г., с.358-359, 789.
RU 2128517 С1, 10.04.1999. RU 2043118 С1,
10.09.1995. Иммунологические методы. - М.:
Медицина, 1987, с.110-225.
(98) Адрес для переписки:
103009, Москва, Средний Кисловский пер.,
7/10, кв.26, А.С.Попову

(71) Заявитель:
Эпштейн Олег Ильич
(72) Изобретатель: Гольдберг Е.Д.,
Дыгай А.М., Эпштейн О.И.
(73) Патентообладатель:
Эпштейн Олег Ильич,
Гольдберг Евгений Данилович,
Дыгай Александр Михайлович

**(54) ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО СИНДРОМА,
ОБУСЛОВЛЕННОГО НАРУШЕНИЕМ КРОВЕТВОРЕНИЯ**

(57) Реферат:
Изобретение относится к области
медицины и может быть использовано для
лечения и профилактики острых и
хронических заболеваний, связанных с
нарушением кроветворения,
преимущественно эритропозза. Сущность
изобретения состоит в том, что разработано
лекарственное средство на основе антител,
оно содержит активированную форму
сверхмалых доз моноклональных,
поликлональных или естественных антител к
эритропоэтину, приготовленную путем

многократного последовательного разведения
и внешнего воздействия, преимущественно по
гомеопатической технологии. При этом для
получения антител используют человеческий
или гетерологичный эритропоэтин альфа,
бета или омега, в том числе рекомбинантный
или генно-инженерный, причем используют
смесь различных, преимущественно
сотенных, гомеопатических разведений.
Техническим результатом изобретения
является расширение арсенала
гомеопатических средств. 2 с. и 2 з.п. ф-лы,
1 табл.

R
U
2
1
9
2
8
8
2
C
1

R
U
2
1
9
2
8
8
2
C
1



(19) RU (11) 2 192 882 (13) C1
(51) Int. Cl. 7 A 61 K 38/22, 39/00

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 2001110347/14, 18.04.2001

(24) Effective date for property rights: 18.04.2001

(46) Date of publication: 20.11.2002

(98) Mail address:
103009, Moskva, Srednij Kislovskij per.,
7/10, kv.26, A.S.Popovu

(71) Applicant:
Ehpshtejn Oleg Il'ich

(72) Inventor: Gol'dberg E.D.,
Dygaj A.M., Ehpshtejn O.I.

(73) Proprietor:
Ehpshtejn Oleg Il'ich,
Gol'dberg Evgenij Danilovich,
Dygaj Aleksandr Mikhajlovich

(54) MEDICINAL AGENT AND METHOD OF TREATMENT OF PATHOLOGICAL SYNDROME CAUSED BY HEMOPOIESIS IMPAIRMENT

(57) Abstract:

FIELD: medicine, hematology, homeopathy, pharmacy. SUBSTANCE: invention relates to the developed antibody-base medicinal agent that comprises activated form of supersmall doses of monoclonal, polyclonal or natural antibodies raised to erythropoietin prepared by multiple successive dilution and external effect, mainly by homeopathic technology. For preparing antibodies human or

heterogeneous alpha-, beta- or omega-erythropoietin, among them, recombinant or genetic engineering one is used being mixture of different, mainly, hundredth dilutions is used. Invention can be used for treatment and prophylaxis of acute and chronic diseases associated with hemopoiesis impairment, mainly, erythropoiesis. EFFECT: expanded arsenal of homeopathic agents. 4 cl, 1 tbl, 3 ex

R
U
2
1
9
2
8
8
2
C
1

R
U
2
1
9
2
8
8
2
C
1

Изобретение относится к области медицины и может быть использовано для лечения и профилактики острых и хронических заболеваний, связанных с нарушением кроветворения, преимущественно эритропозза.

Из уровня техники известно использование антител для лечения патологических синдромов (SU 1331508 A, A 61 K 39/00, 1984; SU 1730144 A1, C 12 N 7700, 1992).

Известны также лекарственные препараты (сыворотки, иммуноглобулины) на основе антител, используемых в терапевтических дозах (например, см. Регистр лекарственных средств России, Энциклопедия лекарств, 7-е изд., 2000, стр. 358-359).

Однако среди данных препаратов нет средств, используемых для лечения заболеваний, связанных с нарушением кроветворения.

Известен способ лечения патологического синдрома, связанного с нарушением кроветворения, путем введения в организм рекомбинантного человеческого эритропоэтина (см., например, Регистр лекарственных средств России "Энциклопедия лекарств", 7 издание, Москва, РЛС, 2000, с.789).

Основным недостатком применения такого препарата является наличие многочисленных и тяжелых побочных эффектов.

Изобретение направлено на создание эффективного препарата для лечения и профилактики острых и хронических заболеваний, связанных с нарушением кроветворения, преимущественно эритропозза, путем использования активированных форм антител.

Решение поставленной задачи обеспечивается тем, что лекарственное средство содержит активированную форму сверхмалых доз моноклональных, поликлональных или естественных антител к эритропоэтину, приготовленную путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия, преимущественно по гомеопатической технологии.

При этом для получения антител используют человеческий или гетерологичный эритропоэтин альфа, бета или омега, в том числе рекомбинантный или генно-инженерный.

Способ лечения патологического синдрома, обусловленного нарушением кроветворения, преимущественно эритропозза, заключается в том, что используют активированные формы сверхмалых доз антител к альфа, бета или омега-эритропоэтину, полученные путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия.

Предпочтительно использование смеси различных, преимущественно сотенных, гомеопатических разведений.

Полученное в соответствии с изобретением лекарственное средство представляет собой новый стимулятор эритропозза, который характеризуется выраженной специфической фармакологической активностью, отсутствием побочных эффектов при сохранении терапевтического действия, экологической чистотой и низкой себестоимостью.

При этом в отличие от физиологических

(терапевтических) доз антител активированные формы сверхмалых доз антител к эритропоэтину не связывают (инактивируют) эндогенный эритропоэтин, но модифицируют его эффекты. Новый препарат оказывает эффект, синергичный с эффектом эритропоэтина. Наличие терапевтического эффекта у сверхмалых доз антител, активированных по гомеопатической технологии, а тем более его односторонность с действием исходного вещества, не следует из известного уровня знаний и выявлено автором.

Лекарственный препарат приготавливают преимущественно следующим образом.

Рекомбинантный человеческий

бета-эритропоэтин, экспрессируемый в клетках СНО (клетки яичника китайского хомяка), очищенный путем электрофореза и содержащий не менее 97% активной субстанции, используют в качестве иммуногена для иммунизации кроликов.

Полученные иммутные поликлональные антитела очищают методом аффинной хроматографии с белком А.

Методика получения иммутных антител описана, например, в книге: Иммунологические методы/ под ред. Г.Фримеля, М.: Медицина, 1987, с.9-33.

Выделенные антитела к рекомбинантному человеческому бета-эритропоэтину последовательно многократно разводят и подвергают внешнему механическому воздействию до получения сверхмалых или малых доз, например, по гомеопатической технологии потенцирования (см. Гомеопатические лекарственные средства. Руководство по описанию и изготовлению, В.Швабе, Москва, 1967, с. 12-38). При этом производят равномерное уменьшение концентрации путем последовательного разведения 1 объемной части исходной субстанции (антител) в 9 объемных частях (для десятичного разведения D) или в 99 объемных частях (для сотенного разведения C) нейтрального растворителя с многократным вертикальным встряхиванием каждого полученного разведения и использованием преимущественно отдельных ёмкостей для каждого последующего разведения до получения требуемой дозы (потенциации).

Внешнюю обработку в процессе уменьшения концентрации также можно осуществлять ультразвуком, электромагнитным или иным физическим воздействием.

Используют приготовленное таким образом лекарственное средство, преимущественно в принятых в гомеопатической практике лекарственных формах и разведениях, в виде спиртовых или водных растворов или таблеток (гранул), полученных путем пропитывания до насыщения содержащегося в лекарственной форме наполнителя потенцированным раствором или непосредственным введением последнего в жидкую лекарственную форму. Для повышения лечебного эффекта препарата используют смесь различных гомеопатических разведений.

Пример 1.

При изучении влияния активированных форм сверхмалых доз антител к эритропоэтину (анти-ЭП) на костномозговой

эритропоэз, подавленный введением адиамицина в максимальной переносимой дозе, мышам линии СВА/СаЛак контрольной и опытной групп предварительно вводили адиамицин в дозе 6 мг/кг однократно внутрибрюшинно. Затем животным опытной группы вводили моноклональные антитела к рекомбинантному человеческому эритропоэтину бета в виде смеси гомеопатических разведений С₁₂+С₃₀+С₂₀₀; в растворе зондом рег ос ежедневно по 0,2 мл/мышь в течение 10 суток начиная со дня введения цитостатика. Животные контрольной группы получали соответствующий растворитель (дистиллированная вода) в эквивалентном объеме по той же схеме. С 3-х по 10-е и на 12-е сутки эксперимента животных умерщвляли методом цервикальной дислокации позвоночника, определяли общую клеточность костного мозга (ОКК), общее количество лейкоцитов (ОКЛ), ретикулоцитов и эритроцитов в периферической крови. На мазках костного мозга и крови подсчитывали соответственно миело- и гемограмму.

Результаты исследования фармакологического действия препарата, представленные в таблице 1, показали, что его введение мышам приводит к ускорению процессов восстановления эритропоэза, подавленного цитостатиком, по сравнению с животными контрольной группы, получавшими растворитель.

Пример 2.

Больной К., 40 лет, после курса химиотерапии по поводу хронического миелолейкоза жалуется на резкую слабость, головокружение, одышку при незначительной нагрузке. Объективно: выражена бледность кожи и видимых слизистых. При анализе крови выявлена тяжелая гипопластическая анемия. Назначено: поликлональные антитела к рекомбинантному человеческому эритропоэтину альфа в смеси гомеопатических разведений D30+С30+С200 - по 1 таблетке ежедневно. При повторном анализе крови через 5 суток выявлено повышение уровня гемоглобина и числа эритроцитов и ретикулоцитов в периферической крови. На 10-е сутки лечения самочувствие больного нормализовалось, в анализе крови: гемоглобин 100 г/л, эритроциты 3,1x10⁶ в мл, ретикулоциты 5 %.

Пример 3.

Больная У., 47 лет, обратилась с жалобами на слабость, одышку, головокружения, ноющие боли в сердце. При

подробном опросе выявлено неудержание мочи, извращение аппетита и вкуса, сухость кожи. В анамнезе 3 родов, гиперменорея, повторные дисфункциональные маточные кровотечения. Объективно: кожные покровы и видимые слизистые бледные, ЧСС 80 уд/мин, при аусcultации сердца систолический шум на верхушке. В анализе крови: гипохромная гипорегенераторная анемия, гемоглобин 60 г/л, эритроциты 2,5x10⁶ в мл, ретикулоциты 1 %.

Ранее при лечении анемии больная

отмечала плохую переносимость препаратов железа. Назначено: моноклональные антитела к рекомбинантному человеческому эритропоэтину альфа в смеси гомеопатических разведений С30+С200+С1000 по 1 таблетке ежедневно.

Через 7 суток после начала лечения субъективно состояние улучшилось, неудержание мочи, боли в сердце, одышка отсутствуют. В анализе крови гемоглобин 85 г/л, эритроциты 3x10⁶ в мл, ретикулоциты 6 %.

Больная выписана через 15 суток

после начала лечения в удовлетворительном состоянии, в анализе крови гемоглобин 110 г/л, эритроциты 4x10⁶ в мл.

Формула изобретения:

1. Лекарственное средство на основе антител, отличающееся тем, что содержит активированную форму сверхмалых доз моноклональных, поликлональных или естественных антител к эритропоэтину, приготовленную путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия, преимущественно по гомеопатической технологии.

2. Лекарственное средство по п. 1, отличающееся тем, что для получения антител используют человеческий или гетерологичный эритропоэтин альфа, бета или омега, в том числе рекомбинантный или генно-инженерный.

3. Способ лечения патологического синдрома, обусловленного нарушением кроветворения, преимущественно эритропоэза, путем введения лекарственного препарата на основе эритропоэтина, отличающийся тем, что используют активированные формы сверхмалых доз антител к альфа, бета или омега-эритропоэтину, полученные путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия.

4. Способ лечения по п. 3, отличающийся тем, что используют смесь различных гомеопатических разведений.

R U 2 1 9 2 8 8 2 C 1

R U 2 1 9 2 8 8 2 C 1

Таблица 1. Динамика показателей костного мозга ($\times 10^6/\text{л}$) у мышей линии СВА/СаЛас после введения растворителя (1) и сверхмалых доз антител к эритропоэтину (2) в дозе 0,2 мл/мышь рет ос в течение 10 суток на фоне введения адриамицина в МПД (6 мг/кг) однократно внутрибрюшинно. $\bar{X} \pm m$

№	исследуемый показатель	3 сутки		4 сутки	
		1	2	1	2
1	ОКК	11 ± 0,96** *	12,12 ± 0,52 ***	14,12 ± 0,75 **	13,15 ± 0,52** *
2	незрелые нейтрофилы	2,20 ± 0,26	1,72 ± 0,09	2,03 ± 0,13 *	1,72 ± 0,18
3	зрелые нейтрофилы	6,54 ± 0,76	6,91 ± 0,52	8,66 ± 0,52	7,55 ± 0,60
4	эозинофилы	0,20 ± 0,09	0,27 ± 0,06	0,17 ± 0,05 *	0,16 ± 0,04 *
5	митозы миелоидные	0,21 ± 0,04 **	0,20 ± 0,05 **	0,08 ± 0,03	0,08 ± 0,02
6	лимфоидные клетки	1,40 ± 0,15 **	2,20 ± 0,17 **\$	1,79 ± 0,40 **	2,41 ± 0,40 *
7	моноциты	0,19 ± 0,06 **	0,15 ± 0,03 **	0 ***	***
8	плазматические клетки	0,04 ± 0,02	0,09 ± 0,02 ***	0,09 ± 0,03 **	0,07 ± 0,03
9	макрофаги	0,02 ± 0,02	0,02 ± 0,01	0,01 ± 0,01	0,02 ± 0,01
10	мегакариоциты	0	0	0,01 ± 0,01	
11	эрритроидные клетки	0,19 ± 0,03 ***	0,72 ± 0,18 **\$	1,29 ± 0,26	2,11 ± 0,19 \$

Продолжение таблицы 1.

№	5 сутки		интактные для 3-7 суток
	1	2	
1	18,81 ± 1,26	18,31 ± 0,95	19,8 ± 1,14
2	2,44 ± 0,24 *	1,50 ± 0,20 \$	1,63 ± 0,12
3	8,70 ± 0,65	8,65 ± 0,34	8,41 ± 0,86
4	0,57 ± 0,14	0,39 ± 0,10	0,46 ± 0,10
5	0,04 ± 0,03	0,09 ± 0,04	0,02 ± 0,02
6	3,52 ± 0,51	2,97 ± 0,46	4,69 ± 0,71
7	0,58 ± 0,09	0,47 ± 0,09	0,47 ± 0,05
8	0,01 ± 0,01	0	0
9	0,11 ± 0,05	0,03 ± 0,03	0,06 ± 0,03
10	0,11 ± 0,04	0,15 ± 0,04	0,08 ± 0,04
11	2,72 ± 0,29 *	4,07 ± 0,24 ***\$	1,82 ± 0,20

Примечание: * - отличия от интактных мышей достоверны; \$ - отличия от контроля достоверны.